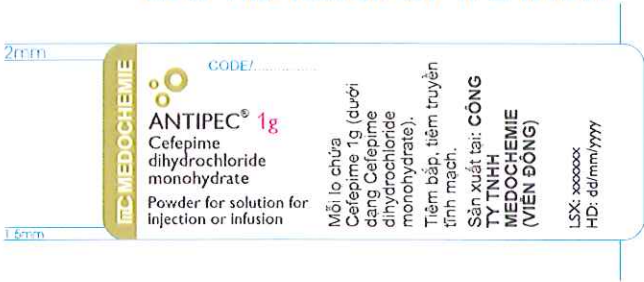


vi-cefe1-inj-1.0-vn

NHÃN LỘ

MEDOCHEMIE LTD
1-10 Constantinoupoleos str
CY – 3011 Limassol

Size vial label: 67 x 24mm



-  PANTONE 397 C
-  PANTONE 232 C
-  Black C

MEDOCHEMIE LTD
1-10 Constantinoupolios str
CY-3011 Limassol

ANTIPEC[®] 1g
Cefepime dihydrochloride monohydrate
Powder for solution for injection or infusion

R_x Prescription only medicine

1 vial

ANTIPEC[®] 1g
Mỗi lọ chứa Cefepime 1g (dạng Cefepime dihydrochloride monohydrate)
Hộp chứa 1 lọ bột pha tiêm (túi lọc, tiêm truyền tĩnh mạch) SDK:

Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác:
Xem tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo.

Bảo quản: Giữ thuốc ở nhiệt độ dưới 30 °C, trong bao bì gốc.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

Để xa tầm tay trẻ em.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Sản xuất tại: CÔNG TY TNHH MEDOCHEMIE (VIỆT NAM)
Địa chỉ: Số 10, 12 và 16 VSIP II-A, đường số 21, Khu công nghiệp Việt Nam - Singapore II-A, phường Vĩnh Tân, thị xã Tân Uyên, tỉnh Bình Dương, Việt Nam.

Được chuyển giao công nghệ từ: MEDOCHEMIE LTD.
Địa chỉ: 2 Michael Erakloos Street, Agios Athanasios Industrial Area, 4101 Agios Athanasios, Limassol, Cộng Hòa Síp.

Box 1 vial
40 x 40 x 70 mm

PANTONE 397C
PANTONE 232 C
PANTONE 336 C
BLACK C

Box 1 vial
40 x 40 x 70 mm

 PANTONE 397C

PANTONE 232 C

PANTONE 336 C

BLACK C

Rx**ANTIPEC 1g**

Cefepime 1g

Bột pha tiêm

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Đề xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

MEDOCHEMIE LTD
 1-10 Constantinoupolos str
 CY - 3011 Limassol

THÀNH PHẦN

Mỗi lọ chứa:

Thành phần dược chất: Cefepime 1g (dưới dạng cefepime dihydrochloride monohydrate).

Thành phần tá dược: L-arginine.

MÔ TẢ DẠNG BÀO CHẾ

Bột pha tiêm màu trắng đến vàng nhạt.

QUI CÁCH ĐÓNG GÓI

Lọ thủy tinh không màu loại I thể tích 15ml được đậy kín bằng nút cao su bromobutyl 20mm và nắp nhôm.

Hộp 1 lọ; Hộp 10 lọ.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC, DƯỢC ĐỘNG HỌC**Dược lực học**

Nhóm dược lý: Cephalosporin thế hệ thứ 4.

Mã ATC: J01DE01.

Cơ chế tác động

Cefepime là một cephalosporin thế hệ thứ 4 phổ rộng được sử dụng để tiêm tĩnh mạch và tiêm bắp.

Cefepime là một tác nhân diệt khuẩn tác dụng bằng cách ức chế tổng hợp thành tế bào vi khuẩn. Cefepime có phổ kháng khuẩn rộng, tác động trên cả vi khuẩn gram dương và gram âm, bao gồm hầu hết các chủng kháng aminoglycosid và các cephalosporin thế hệ thứ 3. Cefepime có khả năng cao chống lại sự thủy phân bởi hầu hết các beta-lactamase và thể hiện sự xâm nhập nhanh chóng vào các tế bào vi khuẩn gram âm. Cefepime có ái lực thấp với các beta-lactamase được mã hóa nhiễm sắc thể.

Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy, với các tế bào vi khuẩn (*Escherichia Coli* và *Enterobacter cloacae*), mục tiêu phân tử của cefepime là các protein gắn penicillin (PBP) 3, đôi khi là PBP 2, PBP 1a và 1b. Ái lực của cefepime với PBP 2 sau khi tiêm có vai trò quan trọng trong việc làm tăng hoạt tính kháng khuẩn của thuốc so với ái lực với các cephalosporin khác dùng đường tiêm. Ái lực nhẹ của cefepime với PBP 1a và 1b cũng được ghi nhận là làm tăng hoạt tính kháng khuẩn của thuốc.

Dựa trên phương pháp "Time Kill Assay" và xác định nồng độ diệt khuẩn tối thiểu (MBC), cefepime được xem là một tác nhân diệt khuẩn chống lại hầu hết các chủng vi khuẩn.

Nồng độ ức chế và diệt khuẩn tối thiểu (MIC và MBC) - tỷ lệ MBC/MIC ≤ 2 đối với cefepime trong 80% các chủng vi khuẩn gram dương và gram âm phân lập được thử nghiệm. Tính đồng vận với aminoglycosid đã được ghi nhận với hoạt tính *in vivo* chủ yếu chống lại các chủng vi khuẩn *Pseudomonas aeruginosa* phân lập.

Cefepime đã được chứng minh có hoạt tính chống lại hầu hết các chủng vi sinh vật sau đây:

Vi sinh vật gram dương hiếu khí:

Staphylococcus aureus (các chủng nhạy cảm với methicillin)

Staphylococcus epidermidis (bao gồm các chủng sản xuất beta-lactamase)

Staphylococcus hominis

Staphylococcus saprophyticus

Staphylococcus pyogenes (bao gồm *Streptococcus* nhóm A)

Staphylococcus agalactiae (*Streptococcus* nhóm B)

Staphylococcus pneumoniae (bao gồm các chủng đề kháng nhẹ penicillin với MIC 0,1-1 µg/ml)

Streptococcus tan huyết beta khác (nhóm C, G, F)

Streptococcus bovis (nhóm D)

Streptococcus viridians.

Vi sinh vật gram âm hiếu khí:

Acinetobacter calcoaceticus (sp. *anitratus*, *lwoffii*)

Aeromonas hydrophilla

Capnocytophaga sp.

Citrobacter sp. (bao gồm *C. diversus*, *C. freundii*)

Campylobacter jejuni

Enterobacter sp. (bao gồm *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *E. sakazakii*)

Escherichia coli

Gardnerella vaginalis

Haemophilus ducreyi

Haemophilus influenzae (bao gồm các chủng sản xuất beta-lactamase)

Haemophilus parainfluenzae

Hafnia alvei

Klebsiella sp. (bao gồm *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. ozaenae*)

Legionella sp.

Morganella morganii

Moraxella catarrhalis (*Branhamella catarrhalis*, bao gồm các chủng sản xuất beta-lactamase)

Neisseria meningitides

Pantoea agglomerans (trước đây là *Enterobacter agglomerans*)

Proteus sp. (bao gồm *P. mirabilis*, *P. vulgaris*)

Providencia sp. (bao gồm *P. rettgeri*, *P. stuartii*)

Pseudomonas sp. (bao gồm *P. aeruginosa*, *P. putida*, *P. stutzeri*)

Salmonella sp.

Serratia (bao gồm *S. marcescens*, *S. liquefaciens*)

Shigella sp.

Yersinia enterocolitica

MEDOCHEMIE LTD
1-10 Constantinoupoleos str
CY - 3011 Limassol

LƯU Ý: Cefepime không có hoạt tính chống lại hầu hết các chủng *Stenotrophomonas* (trước đây là *Xanthomonas maltophilia* [*Pseudomonas maltophilia*]).

Vì sinh vật kỵ khí:

Bacteroides sp.

Clostridium perfringens

Fusobacterium sp.

Mobiluncus sp.

Peptostreptococcus sp.

Pervotella melaninogenica (trước đây là *Bacteroides melaninogenicus*)

Veillonella sp.

LƯU Ý: Cefepime không có hoạt tính chống lại hầu hết các chủng *Clostridium fragilis* và *Clostridium difficile*.

Tỷ lệ kháng thuốc ở các chủng vi khuẩn riêng biệt có thể thay đổi tùy theo khu vực và thời gian, do đó cần thu thập thông tin theo khu vực về tính nhạy cảm của các chủng trước khi bắt đầu điều trị.

Dược động học

Hấp thu

Cefepime hấp thu hoàn toàn sau khi tiêm bắp.

Phân bố

Người lớn: Nồng độ trung bình của cefepime trong huyết tương ở nam giới trưởng thành khỏe mạnh sau 1 liều truyền tĩnh mạch (IV) 30 phút hoặc tiêm bắp (IM) 500mg, 1g và 2g được tóm tắt trong bảng 1.

Bảng 1. Nồng độ trung bình (mg/ml) của cefepime trong huyết tương ở nam giới trưởng thành khỏe mạnh

Tham số	500mg IV	1g IV	2g IV	500mg IM	1g IM	2g IM
0,5 giờ	38,2	78,7	163,1	8,2	14,8	36,1
1 giờ	21,6	44,5	85,8	12,5	25,9	49,9
2 giờ	11,6	24,3	44,8	12,0	26,3	51,3
4 giờ	5,0	10,5	19,2	6,9	16,0	31,5
8 giờ	1,4	2,4	3,9	1,9	4,5	8,7
12 giờ	0,2	0,6	1,1	0,7	1,4	2,3

Nồng độ của cefepime đạt được trong các mô và dịch cơ thể được liệt kê trong bảng 2.

Bảng 2. Nồng độ trung bình của cefepime trong dịch cơ thể (µg/ml) hoặc mô (µg/g)

Mô hoặc dịch cơ thể	Liều lượng/ đường dùng	Thời gian trung bình sau khi dùng (h)	Nồng độ trung bình
Nước tiểu	500mg IV	0 - 4	292 µg/ml
	1g IV	0 - 4	926 µg/ml
	2g IV	0 - 4	3120 µg/ml
Mật	2g IV	9,4	17,8 µg/ml
Dịch màng bụng	2g IV	4,4	18,3 µg/ml
Dịch vết phỏng	2g IV	1,5	81,4 µg/ml
Niêm mạc phế quản	2g IV	4,8	24,1 µg/ml

Mô hoặc dịch cơ thể	Liều lượng/ đường dùng	Thời gian trung bình sau khi dùng (h)	Nồng độ trung bình
Đàm	2g IV	4	7,4 µg/ml
Tuyến tiền liệt	2g IV	1	31,5 µg/ml
Ruột thừa	2g IV	5,7	5,2 µg/ml
Túi mật	2g IV	8,9	11,9 µg/ml

Chuyển hóa

Cefepime được chuyển hóa thành N-methylpyrrolidin sau đó được biến đổi nhanh chóng thành N-oxyl. Khoảng 85% liều dùng cefepime được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng không đổi. Dưới 1% liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng N-methylpyrrolidin, 6,8% dưới dạng N-oxyl và 2,5% dưới dạng epimer của cefepime. Tỷ lệ gắn kết protein trung bình là 16,4% và không liên quan đến nồng độ trong huyết tương.

Thải trừ

Cefepime chủ yếu bài tiết qua thận với nửa đời thải trừ trung bình là 2,0 giờ, độ thanh thải toàn thân là 120,0 ml/phút và độ thanh thải thận trung bình là 110,0 ml/phút. Dược động học của cefepime tuyến tính trong khoảng liều 250mg đến 2g. Không có bằng chứng về sự tích lũy thuốc ở những tình nguyện viên khỏe mạnh sử dụng liều lên tới 2g IV mỗi 8 giờ trong khoảng thời gian 9 ngày.

Các đối tượng đặc biệt

Cefepime đã được nghiên cứu ở những bệnh nhân bị bệnh phổi cấp tính do xơ nang (n = 24, tuổi trung bình 15 tuổi, độ tuổi 5 - 47 tuổi). Không loại trừ được vi khuẩn trong nhóm bệnh nhân được điều trị bằng cefepime. Không có thay đổi lâm sàng có liên quan về dược động học của cefepime ở bệnh nhân bị xơ nang.

Suy giảm chức năng thận

Ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận, có mối liên quan tuyến tính giữa độ thanh thải toàn thân và độ thanh thải creatinin, do đó cần điều chỉnh liều ở nhóm bệnh nhân này (xem mục LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG). Nửa đời thải trừ trung bình của cefepime ở bệnh nhân cần thẩm phân máu là 13 giờ và ở bệnh nhân cần thẩm phân màng bụng liên tục là 19 giờ.

Suy gan

Dược động học của cefepime không thay đổi ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan sử dụng một liều 1g. Không cần điều chỉnh liều ở nhóm bệnh nhân này.

Người lớn tuổi

Dược động học của cefepime với đơn liều 1g IV đã được nghiên cứu ở những người tình nguyện khỏe mạnh, từ 65 tuổi trở lên, quan sát thấy nửa đời thải trừ kéo dài nhẹ và độ thanh thải thận giảm. Cần điều chỉnh liều nếu bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận (xem mục LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG).

Trẻ em

Dược động học của cefepime đã được đánh giá ở bệnh nhi từ 2,1 tháng đến 11,2 tuổi sau khi sử dụng đơn liều IV/IM 50 mg/kg và đa liều mỗi 8 - 12 giờ trong vòng 48 giờ. Sau khi sử dụng đơn liều IV, độ thanh thải toàn thân và thể tích phân bố ở trạng thái ổn định trung bình lần lượt là 3,3 ml/phút/kg và 0,3 l/kg. Nửa đời thải trừ trung bình là 1,7 giờ. Trong nước tiểu, 60,4% liều dùng được tìm thấy ở dạng không biến đổi. Cefepime chủ yếu được bài tiết qua thận và độ thanh thải thận trung bình là 2,0 ml/phút/kg.

Nồng độ trung bình của cefepime trong huyết tương giống nhau sau khi dùng đơn liều và đa liều. Đã quan sát thấy có sự tích lũy nhẹ. Các thông số dược động học còn lại là giống nhau ở trẻ sơ sinh và trẻ em sau khi dùng liều khởi đầu và ở trạng thái ổn định với khoảng cách dùng thuốc là 8 hoặc 12 giờ. Tuổi và giới tính không có tác động đáng kể tới dược động học.

Sau khi tiêm bắp, nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương là 68 µg/ml đạt được sau 0,75 giờ.

Sau khi tiêm bắp, nồng độ đáy ở trạng thái ổn định trung bình là 6,0 µg/ml sau 8 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối của cefepime sau khi tiêm bắp là 82,3%.

Tỷ lệ nồng độ trung bình của cefepime trong dịch não tủy (CSF) so với trong huyết tương (P) ở trẻ sơ sinh và trẻ em được liệt kê trong bảng 3.

Bảng 3. Nồng độ cefepime trung bình trong huyết tương và trong dịch não tủy ở trẻ sơ sinh và trẻ em*

Thời gian	N	Nồng độ trong huyết tương (µg/ml)	Nồng độ trong dịch não tủy (µg/ml)	Tỷ lệ CSF/P
0,5	7	67,1 (51,2)	5,7 (7,3)	0,12 (0,14)
1	4	44,1 (7,8)	4,3 (1,5)	0,10 (0,04)
2	5	23,9 (12,9)	3,6 (2,0)	0,17 (0,09)
4	5	11,7 (15,7)	4,2 (1,1)	0,87 (0,56)
8	5	4,9 (5,9)	3,3 (2,8)	1,02 (0,64)

* Độ tuổi của bệnh nhân là từ 3,1 tháng đến 12 tuổi, với tuổi trung bình (SD) 2,6 (3,0) năm. Bệnh nhân nghi ngờ nhiễm khuẩn hệ thần kinh trung ương được điều trị bằng cefepime IV 50 mg/kg trong 5 - 20 phút mỗi 8 giờ. Các mẫu máu và dịch não tủy được lấy từ những bệnh nhân được chọn vào ngày thứ 2 hoặc thứ 3 của liệu pháp điều trị, sau khi kết thúc truyền IV.

CHỈ ĐỊNH

Người lớn

Cefepime được sử dụng để điều trị các bệnh nhiễm khuẩn do các vi khuẩn nhạy cảm với cefepime:

- Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới (viêm phổi, viêm phế quản).
- Nhiễm khuẩn đường tiết niệu (nhiễm khuẩn đường tiết niệu có và không có biến chứng, bao gồm viêm bể thận).
- Nhiễm khuẩn da và mô mềm.
- Nhiễm khuẩn trong ổ bụng (viêm màng bụng, nhiễm khuẩn đường mật).
- Nhiễm khuẩn phụ khoa.
- Điều trị bệnh nhân bị nhiễm khuẩn huyết xảy ra liên quan đến, hoặc nghi ngờ có liên quan đến bất kỳ bệnh nhiễm khuẩn nào được liệt kê ở trên.
- Điều trị theo kinh nghiệm ở bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính có sốt.
- Cefepime là liệu pháp đơn trị liệu được chỉ định để điều trị theo kinh nghiệm ở bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính có sốt. Ở những bệnh nhân có nguy cơ cao nhiễm khuẩn nặng (ví dụ bệnh nhân mới ghép tủy xương, bệnh nhân bị hạ huyết áp, bệnh nhân có khối u ác tính huyết học tiềm ẩn hoặc bệnh nhân bị giảm bạch cầu trung tính nặng hoặc kéo dài), đơn trị liệu bằng kháng sinh có thể không phù hợp. Không đủ dữ liệu cho thấy hiệu quả của cefepime đơn trị liệu ở những bệnh nhân này (xem mục DƯỢC LỰC HỌC).
- Điều trị dự phòng với kháng sinh cho bệnh nhân trải qua phẫu thuật (xem mục DƯỢC LỰC HỌC).

Trẻ em

Cefepime được chỉ định ở trẻ em trên 2 tháng tuổi để điều trị các bệnh nhiễm khuẩn do các vi khuẩn nhạy cảm với cefepime:

MEDOCHÉMIE LTD
1-10 Constantinoupoleos str
CY-3011 Limassol

- Viêm phổi.
- Nhiễm khuẩn da và mô mềm.
- Nhiễm khuẩn đường tiết niệu (nhiễm khuẩn đường tiết niệu có và không có biến chứng, bao gồm viêm bể thận).
- Điều trị bệnh nhân bị nhiễm khuẩn huyết xảy ra liên quan đến, hoặc nghi ngờ có liên quan đến bất kỳ bệnh nhiễm khuẩn nào được liệt kê ở trên.
- Cefepime là liệu pháp đơn trị liệu được chỉ định để điều trị theo kinh nghiệm ở bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính có sốt. Ở những bệnh nhân có nguy cơ cao nhiễm trùng nặng (ví dụ: bệnh nhân mới ghép tủy xương, bệnh nhân bị hạ huyết áp, bệnh nhân có khối u ác tính huyết học tiềm ẩn hoặc bệnh nhân bị giảm bạch cầu trung tính nặng hoặc kéo dài), đơn trị liệu bằng kháng sinh có thể không phù hợp. Không đủ dữ liệu cho thấy hiệu quả của cefepime đơn trị liệu ở những bệnh nhân này (xem mục DƯỠC LỰC HỌC).
- Viêm màng não do vi khuẩn.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều lượng và đường dùng khác nhau tùy thuộc vào loại và mức độ nghiêm trọng của nhiễm khuẩn, chức năng thận và tình trạng chung của bệnh nhân. Cefepime có thể được tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp sâu. Cách chuẩn bị dung dịch cefepime được tóm tắt trong bảng 4.

Bảng 4. Chuẩn bị dung dịch cefepime

Lọ đơn liều cho tiêm truyền tĩnh mạch (IV) /tiêm bắp (IM)	Lượng dung môi pha loãng thêm vào (mL)	Thể tích gần đúng (mL)	Nồng độ cefepime gần đúng (mg/mL)
IV			
Lọ 1g	10	11,4	90
Lọ 2g	10	12,8	160
IM			
Lọ 1g	3	4,4	230

Tiêm truyền tĩnh mạch

Tiêm truyền tĩnh mạch sẽ được ưu tiên ở những bệnh nhân bị nhiễm khuẩn nặng hoặc đe dọa tính mạng, đặc biệt khi có khả năng bị sốc thuốc.

Đối với cefepime tiêm tĩnh mạch trực tiếp, dung dịch được hoàn nguyên theo khuyến cáo trong nước vô khuẩn để tiêm, trong dung dịch pha tiêm glucose 5% hoặc trong dung dịch muối sinh lý 0,9% theo bảng 4. Nên tiêm từ từ trực tiếp vào tĩnh mạch trong khoảng thời gian 3 - 5 phút hoặc thông qua dịch truyền nếu bệnh nhân đang được truyền tĩnh mạch một dung dịch truyền tương thích (xem mục TƯƠNG TÁC THUỐC).

Đối với truyền tĩnh mạch liên tục, chuẩn bị dung dịch cefepime theo khuyến cáo (tương tự như tiêm tĩnh mạch trực tiếp) và thêm một lượng thích hợp dung dịch sau pha vào một trong các dịch truyền tĩnh mạch tương thích (xem mục TƯƠNG TÁC THUỐC) trong một bộ tiêm tĩnh mạch. Các dung dịch sau pha nên được truyền tĩnh mạch trong thời gian khoảng 30 phút.

Tiêm bắp

Pha cefepime với một trong các chất pha loãng sau theo bảng 4: nước pha tiêm, dung dịch muối sinh lý 0,9%, dung dịch pha tiêm glucose 5% hoặc nước pha tiêm có chứa chất kim khuẩn (benzyl

alcohol hoặc paraben) và được tiêm bắp sâu vào một khối cơ lớn (như góc phần tư phía trên của cơ mông lớn).

Mặc dù có thể pha cefepime với lidocain hydrochlorid 0,5% hoặc 1,0%, nhưng thường không bắt buộc vì cefepime ít hoặc không gây đau khi tiêm bắp.

Khuyến cáo về liều dùng

Người lớn và thanh thiếu niên trên 40 kg

Khuyến cáo về liều dùng cho người lớn và thanh thiếu niên trên 40 kg có chức năng thận bình thường được trình bày trong bảng 5 dưới đây.

Bảng 5. Liều dùng khuyến cáo cho người lớn và thanh thiếu niên trên 40 kg thể trọng có chức năng thận bình thường*

Mức độ nghiêm trọng của nhiễm khuẩn	Liều dùng và đường dùng	Khoảng cách dùng thuốc
Nhiễm khuẩn đường tiết niệu nhẹ đến trung bình	0,5 - 1g IV hoặc IM	12 giờ
Nhiễm khuẩn ngoài đường tiết niệu nhẹ đến trung bình	1g IV hoặc IM	12 giờ
Nhiễm khuẩn nặng	2g IV	12 giờ
Nhiễm khuẩn rất nặng hoặc đe dọa đến tính mạng	2g IV	8 giờ

*Thời gian điều trị tối ưu là 7 - 10 ngày. Nhiễm khuẩn nặng có thể cần điều trị lâu hơn. Đối với giảm bạch cầu trung tính có sốt, thời gian điều trị không được ít hơn 7 ngày cho đến khi tình trạng giảm bạch cầu trung tính được giải quyết.

Điều trị dự phòng nhiễm khuẩn phẫu thuật trong ổ bụng (người lớn)

Cefepime IV 2g đơn liều được truyền trong 30 phút trước khi làm phẫu thuật 60 phút; sau đó, nên dùng metronidazol IV 500mg. Liều metronidazol nên được pha và sử dụng theo hướng dẫn khuyến cáo chính thức của thuốc. Do cefepime và metronidazol không tương thích nên không được sử dụng cùng nhau (xem mục TƯƠNG TÁC THUỐC). Trước khi truyền metronidazol, nên truyền một dung dịch tương thích qua ống truyền dịch. Nếu phẫu thuật kéo dài hơn 12 giờ, nên lặp lại liều cefepime sau 12 giờ nhưng không được lặp lại liều metronidazol.

Bệnh nhân suy giảm chức năng thận

Liều khởi đầu khuyến cáo của cefepime cho bệnh nhân suy giảm chức năng thận mức độ nhẹ đến trung bình cũng giống như đối với bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Liều duy trì cho người bị rối loạn chức năng thận được trình bày trong bảng 6.

Bảng 6. Liều duy trì cho người lớn bị rối loạn chức năng thận

Creatinin	Liều duy trì khuyến cáo			
	Nhiễm khuẩn rất nặng /đe dọa đến tính mạng	Nhiễm khuẩn nặng	Nhiễm khuẩn ngoài đường tiết niệu nhẹ đến trung bình	Nhiễm khuẩn đường tiết niệu nhẹ đến trung bình
> 50	Liều thường dùng, không cần chỉnh liều			
	2g cách 8 giờ một lần	2g cách 12 giờ một lần	1g cách 12 giờ một lần	500mg cách 12 giờ một lần
30 - 50	2g cách 12 giờ một lần	2g mỗi ngày một lần	1g mỗi ngày một lần	500mg mỗi ngày một lần
11 - 29	2g mỗi ngày một lần	1g mỗi ngày một lần	500mg mỗi ngày một lần	500mg mỗi ngày một lần

Creatinin	Liều duy trì khuyến cáo			
	Nhiễm khuẩn rất nặng /đe dọa đến tính mạng	Nhiễm khuẩn nặng	Nhiễm khuẩn ngoài đường tiết niệu nhẹ đến trung bình	Nhiễm khuẩn đường tiết niệu nhẹ đến trung bình
≤ 10	1g mỗi ngày một lần	500mg mỗi ngày một lần	250mg mỗi ngày một lần	250mg mỗi ngày một lần
Thẩm phân máu*	500mg mỗi ngày một lần	500mg mỗi ngày một lần	500mg mỗi ngày một lần	500mg mỗi ngày một lần

*Các mô hình dược động học cho thấy sự cần thiết của việc giảm liều ở những bệnh nhân này.

Khuyến cáo về liều dùng của cefepime ở bệnh nhân thẩm phân máu:

Ngày đầu tiên trị liệu: 1g

Sau đó dùng liều 500mg mỗi ngày cho tất cả các bệnh nhiễm khuẩn, ngoại trừ giảm bạch cầu trung tính có sốt.

Giảm bạch cầu trung tính có sốt: 1g mỗi ngày. Khi tiến hành thẩm phân máu, nên dùng cefepime sau khi kết thúc thủ thuật. Nếu có thể, cefepime nên được sử dụng vào cùng một giờ.

Bệnh nhân thẩm phân máu

Nếu đang tiến hành thẩm phân máu, khoảng 68% tổng lượng cefepime khi bắt đầu thẩm phân sẽ được loại bỏ sau 3 giờ lọc máu.

Trong trường hợp thẩm phân màng bụng liên tục cấp cứu, có thể dùng cefepime theo liều khuyến cáo thông thường cho bệnh nhân có chức năng thận bình thường, ví dụ: 500mg, 1g hoặc 2g tương ứng với mức độ nghiêm trọng của nhiễm khuẩn nhưng chỉ trong khoảng thời gian 48 giờ.

Bệnh nhân suy giảm chức năng gan

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan.

Khuyến cáo về liều dùng ở trẻ em có chức năng thận bình thường

Viêm phổi, nhiễm khuẩn đường tiết niệu, nhiễm khuẩn da và mô mềm

Trẻ trên 2 tháng tuổi và dưới 40 kg: 50 mg/kg mỗi liều, tiêm mỗi 12 giờ trong 10 ngày. Nếu nhiễm khuẩn nặng, nên dùng liều cách mỗi 8 giờ.

Nhiễm khuẩn, viêm màng não do vi khuẩn và điều trị theo kinh nghiệm ở bệnh nhi giảm bạch cầu trung tính có sốt

Trẻ trên 2 tháng tuổi và dưới 40 kg: 50 mg/kg mỗi liều, tiêm mỗi 8 giờ trong 7 - 10 ngày.

Không có dữ liệu chính thức về việc sử dụng cefepime ở trẻ em dưới 2 tháng tuổi. Tuy nhiên, theo được động học lâm sàng dựa trên mô hình sử dụng liều 50 mg/kg mỗi liều ở trẻ trên 2 tháng tuổi, có thể xem xét sử dụng liều 30 mg/kg mỗi 12 hoặc 8 giờ ở trẻ từ 1 đến 2 tháng tuổi. Cả hai liều 50 mg/kg mỗi liều ở trẻ trên 2 tháng tuổi và 30 mg/kg mỗi liều ở trẻ từ 1 đến 2 tháng tuổi đều tương đương với liều 2g ở người lớn. Cần theo dõi chặt chẽ.

Các khuyến cáo về liều dùng cho người lớn cũng có giá trị đối với trẻ trên 40 kg thể trọng. Liều dùng cho trẻ em không được vượt quá liều tối đa 2g ở người lớn mỗi 8 giờ.

Dữ liệu về việc sử dụng thuốc đường tiêm bắp ở trẻ em còn hạn chế.

Trẻ em suy giảm chức năng thận

Vì cefepime được bài tiết chủ yếu qua thận, nên cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy giảm chức năng thận (xem bảng 6).

Người lớn tuổi

Vì tỷ lệ suy giảm chức năng thận ở người lớn tuổi cao hơn nên thận trọng khi chọn liều cho những bệnh nhân này và cần theo dõi chức năng thận.

Một số lưu ý đặc biệt về xử lý thuốc trước và sau khi sử dụng

Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc trước và sau khi sử dụng.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Cefepime chống chỉ định ở những bệnh nhân đã có phản ứng quá mẫn trước đó với cefepime, với bất kỳ tá dược nào của thuốc, với bất kỳ cephalosporin nào khác hoặc với bất kỳ kháng sinh beta-lactam nào khác (ví dụ penicillin, monobactam và carbapenem).

MEDOCHEMIE LTD

1-10 Constantinoupolis str
CY - 3011 Limassol

CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG**Phản ứng quá mẫn**

Giống như tất cả các kháng sinh beta-lactam, các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng và đôi khi dẫn tới tử vong đã được báo cáo. Trong trường hợp phản ứng quá mẫn nghiêm trọng, phải ngừng sử dụng cefepime ngay lập tức và phải bắt đầu các biện pháp cấp cứu thích hợp.

Trước khi điều trị bằng cefepime, cần điều tra cẩn thận để xác định xem bệnh nhân trước đây có phản ứng quá mẫn với cefepime, beta-lactam hoặc các thuốc khác hay không.

Cefepime nên được dùng thận trọng cho bệnh nhân có tiền sử hen suyễn hoặc dị ứng. Theo dõi bệnh nhân cẩn thận trong lần dùng đầu tiên. Nếu xảy ra phản ứng dị ứng, phải ngừng điều trị ngay lập tức.

Phản ứng quá mẫn nghiêm trọng có thể cần sử dụng epinephrin và biện pháp hỗ trợ khác.

Nên sử dụng kháng sinh một cách thận trọng cho bệnh nhân đã từng mắc một số dạng dị ứng, đặc biệt là dị ứng thuốc. Nếu có phản ứng dị ứng với cefepime, nên ngừng thuốc và áp dụng các biện pháp điều trị thích hợp.

Hoạt tính kháng khuẩn của cefepime

Do phổ kháng khuẩn của cefepime tương đối hạn chế nên cefepime không phù hợp để điều trị một số loại nhiễm khuẩn trừ khi tác nhân gây bệnh đã được ghi nhận và được biết là nhạy cảm hoặc được cho rằng việc điều trị bằng cefepime là phù hợp (xem mục DƯỢC LỰC HỌC).

Cũng như các loại kháng sinh khác, việc sử dụng cefepime có thể dẫn đến sự phát triển của các vi sinh vật kháng thuốc. Nếu bội nhiễm xảy ra trong quá trình điều trị, cần có biện pháp thích hợp.

Suy thận

Ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận (độ thanh thải creatinin ≤ 50 ml/phút) hoặc mắc các bệnh khác có thể làm suy giảm chức năng thận, nên điều chỉnh liều cefepime để bù cho tốc độ đào thải qua thận chậm hơn. Vì nồng độ kháng sinh trong huyết thanh cao và kéo dài có thể xảy ra khi dùng cefepime liều thông thường ở những bệnh nhân này nên cần giảm liều duy trì của cefepime. Liều duy trì nên được xác định tùy theo mức độ suy thận, mức độ nghiêm trọng của nhiễm khuẩn và tính nhạy cảm của tác nhân gây bệnh (xem mục LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG và DƯỢC ĐỘNG HỌC).

Trong quá trình theo dõi hậu mại, các tác dụng bất lợi nghiêm trọng sau đây đã được báo cáo: bệnh não có khả năng hồi phục (rối loạn ý thức bao gồm lú lẫn, ảo giác, sững sờ và hôn mê), co thắt cơ, động kinh (bao gồm cả động kinh không co giật) và /hoặc suy thận (xem mục TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN). Hầu hết các trường hợp này xảy ra ở bệnh nhân suy thận sử dụng liều cefepime vượt quá khuyến cáo.

Nhìn chung, các triệu chứng nhiễm độc thần kinh được giải quyết sau khi ngưng sử dụng cefepime và /hoặc sau khi thẩm phân máu, tuy nhiên, một số trường hợp dẫn tới tử vong.

Tiêu chảy do *Clostridium difficile*

Tiêu chảy do *Clostridium difficile* (CDAD) xảy ra với hầu hết tất cả các kháng sinh phổ rộng, bao gồm cả cefepime, và mức độ nghiêm trọng thay đổi từ tiêu chảy nhẹ đến viêm đại tràng giả mạc đe dọa tính mạng. CDAD phải được xem xét ở tất cả các bệnh nhân bị tiêu chảy sau khi sử dụng kháng sinh. Cần xem xét chính xác tiền sử dùng thuốc, vì các trường hợp CDAD đã được báo cáo đến 2 tháng sau khi dùng kháng sinh. Nếu nghi ngờ hoặc xác nhận CDAD, ngưng sử dụng cefepime ngay lập tức. Chống chỉ định thuốc ức chế nhu động trong trường hợp này.

MEDOCHEMIE LTD
1-10 Constantinooupoleos str
CY - 3011 Limassol

Ảnh hưởng lên xét nghiệm huyết thanh học

Xét nghiệm Coombs dương tính, không có bằng chứng tan máu, đã được mô tả ở những bệnh nhân sử dụng cefepime hai lần mỗi ngày.

Kháng sinh nhóm cephalosporin có thể gây ra phản ứng dương tính giả khi xét nghiệm glucose niệu bằng các xét nghiệm khử đồng (dung dịch Benedict, dung dịch Fehling, hoặc viên Clinitest), nhưng không ảnh hưởng đến xét nghiệm dùng enzym (glucose oxidase). Do đó, nên sử dụng xét nghiệm glucose niệu dùng phản ứng enzym.

Người lớn tuổi

Trong các nghiên cứu lâm sàng, tính an toàn và hiệu quả ở nhóm người lớn tuổi sử dụng liều bình thường dành cho người trưởng thành là tương đương với nhóm bệnh nhân còn lại, với điều kiện là những bệnh nhân này không bị rối loạn chức năng thận. So với bệnh nhân trẻ tuổi, nửa đời thải trừ của thuốc kéo dài hơn không đáng kể và tốc độ đào thải thận chậm hơn. Nên điều chỉnh liều trong trường hợp rối loạn chức năng thận (xem mục LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG). Vì cefepime chủ yếu được bài tiết qua thận, nên nguy cơ độc tính cao hơn ở những bệnh nhân bị rối loạn chức năng thận. Vì tỷ lệ suy giảm chức năng thận cao hơn ở người lớn tuổi nên cần thận trọng khi chọn liều cho những bệnh nhân này và cần theo dõi chức năng thận (xem mục TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN và DƯỠC LỰC HỌC). Phản ứng bất lợi nghiêm trọng đã xảy ra ở bệnh nhân lớn tuổi bị suy thận mà không được điều chỉnh liều cefepime, bao gồm bệnh não có khả năng hồi phục (suy giảm ý thức kèm theo lú lẫn, ảo giác, sững sờ và hôn mê), co thắt cơ, động kinh (bao gồm cả động kinh không co giật) và /hoặc suy thận (xem mục TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN).

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Tính an toàn của việc sử dụng cefepime ở phụ nữ có thai chưa được chứng minh. Trong khi mang thai, cefepime chỉ nên được sử dụng khi lợi ích dự đoán vượt trội nguy cơ tiềm ẩn.

Phụ nữ cho con bú

Nồng độ rất nhỏ của cefepime được bài tiết qua sữa mẹ. Cefepime chỉ nên được sử dụng một cách thận trọng khi lợi ích dự đoán vượt trội nguy cơ tiềm ẩn.

Khả năng sinh sản

Không thấy có suy giảm khả năng sinh sản ở chuột. Không có dữ liệu về tác động của cefepime tới khả năng sinh sản ở người.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Chưa có bằng chứng về ảnh hưởng của thuốc đến khả năng lái xe, vận hành máy móc. Tuy nhiên, các phản ứng bất lợi có thể xảy ra như thay đổi trạng thái ý thức, chóng mặt, trạng thái lú lẫn hoặc ảo giác có thể làm thay đổi khả năng lái xe và sử dụng máy móc (xem mục CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG và TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN).

TƯƠNG TÁC THUỐC

Tương tác

Điều trị đồng thời với kháng sinh kim khuẩn có thể gây ảnh hưởng tới hoạt tính của kháng sinh beta-lactam.

Cần theo dõi chức năng thận trong suốt quá trình điều trị với cefepime nếu kết hợp với các thuốc khác có khả năng gây độc thận (như aminoglycosid và thuốc lợi tiểu tác dụng mạnh).

Có nguy cơ chảy máu khi dùng phối hợp với thuốc chống đông máu và liệu pháp chống kết tập tiểu cầu.

Probenecid làm chậm quá trình đào thải cefepime qua thận, do đó làm tăng hoạt tính của thuốc.

Cefepime gây ra phản ứng disulfiram (antabus) kèm theo buồn nôn và nôn khi dùng chung với đồ uống có cồn.

Các phương pháp xét nghiệm glucose niệu không dùng phản ứng enzym có thể cho kết quả dương tính giả.

Tương kỵ

Dung dịch cefepime, cũng giống như hầu hết các kháng sinh beta-lactam, không được trộn lẫn trong ống tiêm hoặc bộ tiêm truyền với các kháng sinh sau: metronidazol, vancomycin, gentamicin, tobramycin sulphat, netilmicin và aminophyllin, vì không tương thích về mặt vật lý hoặc hóa học. Nếu việc điều trị đồng thời được chỉ định, các thuốc này phải được sử dụng riêng biệt.

Tiêm tĩnh mạch

Cefepime có thể dùng được ở nồng độ 1 - 40 mg/ml với các dịch truyền IV sau: dextrose 5% kl/tt và 10% kl/tt, natri clorid 0,9% kl/tt, dung dịch truyền tĩnh mạch natri clorid 0,9% kl/tt và dextrose 5%, dung dịch ringer lactat.

Tiêm bắp

Có thể chuẩn bị dung dịch cefepime với các dung môi pha loãng sau: nước vô khuẩn pha tiêm, dung dịch pha tiêm natri clorid 0,9%, dung dịch pha tiêm dextrose 5%, nước vô khuẩn pha tiêm có chứa chất kim khuẩn, hoặc lidocain hydrochlorid 1%.

Lưu ý: Thuốc tiêm nên được kiểm tra tiểu phân bằng mắt thường trước khi dùng.

Cũng như các cephalosporin khác, màu của bột cefepime, cũng như dung dịch của nó, có xu hướng tối hơn tùy thuộc vào điều kiện bảo quản; tuy nhiên, khi được bảo quản theo khuyến cáo, hiệu lực của thuốc không bị ảnh hưởng.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Những tác dụng bất lợi sau đây đã được báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường trên toàn thế giới.

Các tác dụng không mong muốn được trình bày trong bảng 7, phân loại theo nhóm hệ thống cơ quan và tần suất gặp: Rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$), rất hiếm gặp ($< 1/10.000$) và chưa biết (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự giảm dần về mức độ nghiêm trọng.

MEDOCHEMIE LTD
1-10 Constantinoupolis str
CY-3011 Limassol

Bảng 7. Các tác dụng không mong muốn được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng hoặc sau khi đưa thuốc ra thị trường (MedDRA)

Hệ thống cơ quan	Tần suất	MedDRA
Nhiễm khuẩn, ký sinh trùng	Ít gặp	Nhiễm <i>candida</i> miệng, nhiễm khuẩn âm đạo
	Hiếm gặp	Nhiễm <i>candida</i>
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Thường gặp	Thiếu máu, tăng bạch cầu ái toan
	Ít gặp	Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính
	Chưa biết	Thiếu máu bất sản, thiếu máu tán huyết, mất bạch cầu hạt
Rối loạn hệ miễn dịch	Hiếm gặp	Phản ứng phản vệ, phù mạch
	Chưa biết	Sốc phản vệ
Rối loạn tâm thần	Chưa biết	Lú lẫn, ảo giác
Rối loạn hệ thần kinh	Ít gặp	Đau đầu
	Hiếm gặp	Động kinh, co giật, dị cảm, rối loạn vị giác, chóng mặt
	Chưa biết	Hôn mê, sững sờ, bệnh não, rối loạn ý thức, co thắt cơ
Rối loạn mạch máu	Thường gặp	Viêm tĩnh mạch tại vị trí tiêm
	Hiếm gặp	Giãn mạch máu
	Chưa biết	Xuất huyết
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Hiếm gặp	Khó thở
Rối loạn hệ tiêu hóa	Thường gặp	Tiêu chảy
	Ít gặp	Viêm đại tràng giả mạc, viêm đại tràng, buồn nôn, nôn
	Hiếm gặp	Đau bụng, táo bón
	Chưa biết	Khó chịu đường tiêu hóa
Rối loạn gan mật	Thường gặp	Tăng alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) và bilirubin toàn phần
Rối loạn da và mô dưới da	Thường gặp	Phát ban
	Ít gặp	Ban đỏ, nổi mề đay, ngứa
	Chưa biết	Hoại tử biểu bì da nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng
Rối loạn thận và tiết niệu	Ít gặp	Tăng BUN và creatinin huyết thanh
	Chưa biết	Suy thận, bệnh thận nhiễm độc
Rối loạn ngực và hệ sinh sản	Hiếm gặp	Ngứa cơ quan sinh dục
Rối loạn thông thường và tình trạng nơi dùng thuốc	Thường gặp	Phản ứng tại vị trí tiêm truyền, đau và viêm tại vị trí tiêm
	Ít gặp	Sốt, viêm tại vị trí truyền thuốc
	Hiếm gặp	Ớn lạnh
Khác	Thường gặp	Tăng alkaline phosphatase, tăng alanine aminotransferase, tăng aspartate aminotransferase, tăng bilirubin máu, kéo dài thời gian prothrombin và thời gian thromboplastin từng phần

Trẻ em: Ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, tính an toàn của cefepime tương tự như ở người lớn. Trong các nghiên cứu lâm sàng, phát ban là phản ứng bất lợi thường xảy ra nhất có mối liên hệ nhân quả với cefepime.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Trong trường hợp quá liều nghiêm trọng, đặc biệt ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận, thẩm tách máu có thể hỗ trợ loại bỏ cefepime khỏi cơ thể. Thẩm phân phúc mạc không có hiệu quả. Quá liều không chủ ý đã xảy ra khi bệnh nhân rối loạn chức năng thận được dùng liều cao (xem mục **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG** và **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**). Các triệu chứng quá liều bao gồm bệnh não (suy giảm ý thức bao gồm lú lẫn, ảo giác, sửng sò và hôn mê), co thắt cơ và kích thích thần kinh cơ (xem mục **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN**).

BẢO QUẢN: Giữ thuốc ở nhiệt độ dưới 30°C, trong bao bì gốc. Dung dịch sau khi pha nếu không dùng ngay có thể bảo quản không quá 24 giờ ở nhiệt độ 5°C ± 2°C.

HẠN DÙNG: 24 tháng kể từ ngày sản xuất. Dung dịch sau khi pha nên được sử dụng ngay hoặc bảo quản không quá 24 giờ ở nhiệt độ 5°C ± 2°C.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: TCCS.

MEDOCHEMIE LTD
1-10 Constantineoupolis st
CY-3011 Limassol

Sản xuất tại: **Công ty TNHH MEDOCHEMIE (VIỄN ĐÔNG)**

Địa chỉ: Số 10,12 và 16 VSIP II-A, đường số 27, Khu công nghiệp Việt Nam – Singapore II-A, phường Vĩnh Tân, thị xã Tân Uyên, tỉnh Bình Dương, Việt Nam.

Được chuyển giao công nghệ từ: **Công ty MEDOCHEMIE LTD.**

Địa chỉ: 2 Michael Erakleous Street, Agios Athanassios Industrial Area, 4101 Agios Athanassios, Limassol, Cộng Hòa Síp.

Ngày xem xét sửa đổi, cập nhật lại nội dung hướng dẫn sử dụng thuốc:

AD
os str
ol